

FAMILJÄRA RISKFAKTORERS BETYDELSE FÖR STROKE VID TYP 1-DIABETES

FinnDiane-studien

Folkhälsans forskningscentrum, Avdelningen för diabetesgenetik

HUCS Gastrocentrum, Avdelningen för nefrologi

Helsingfors universitet, Forskningsprogrammet Clinical and molecular metabolism (CAMM)

Anni Ylinen

Medicine kandidat

Studienummer: 014713464

Avhandling

anni.ylinen@helsinki.fi

Handledare: docent Lena Thorn

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Clinicum	
Tekijä – Författare – Author Anni Ylinen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Familjära riskfaktorers betydelse för stroke vid typ 1-diabetes			
Oppiaine – Läroämne – Subject Medicin			
Työn laji – Arbetets art – Level Fördjupad avhandling		Aika – Datum – Month and year 3.9.2019	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 33
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Personer med typ 1-diabetes har en ökad risk att insjukna i stroke. Målet med denna studie är att utreda familjära riskfaktorers betydelse för stroke vid typ 1-diabetes. Vi ämnar undersöka hur riskfaktorer så som hypertoni, diabetes, stroke och hjärtinfarkt hos föräldrarna påverkar risken för personerna med typ 1-diabetes att insjukna i stroke.</p> <p>I denna undersökning ingår 4011 personer med typ 1-diabetes som deltagit i FinnDiane-studien sedan den grundades 1997 och som inte har haft en tidigare stroke. Personer med stroke identifierades från frågeformulär, dödsintyg och vårdanmälningsregistret. Under medianuppföljningstiden på 12,4 (10,9 - 14,2) år insjuknade 188 personer i sin första stroke, varav 134 i hjärninfarkt och 54 i hjärnblödning. Cox-regressionsanalys utfördes för att undersöka familjära riskfaktorernas betydelse för strokerisken.</p> <p>I studien framkom det att stroke hos modern medförde en 2,86-faldig risk att insjukna i hjärnblödning, även efter korrigering för förklarande faktorer. Inga andra signifikanta samband mellan föräldrarnas sjukdomshistoria och insjuknandet i hjärninfarkt eller hjärnblödning hos personerna med typ 1-diabetes framkom.</p> <p>Stroke hos modern ökar risken för personer med typ 1-diabetes att insjukna i en hjärnblödning. Familjära riskfaktorer verkar för övrigt ha liten betydelse för strokerisken vid typ 1-diabetes.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Diabetes Mellitus, Type 1; Family history; Risk Factors; Stroke;			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Innehållsförteckning

1. Inledning	1
1.1 Avhandlingens uppbyggnad	1
2. Litteraturoversikt	2
2.1 Diabetes	2
2.2 Stroke	3
2.3 Typ 1-diabetes och stroke	3
2.4 Riskfaktorer för stroke	4
2.5 Familjära riskfaktorer	4
3. Avhandlingens mål	5
4. Material	5
5. Metoder	7
5.1 FinnDiane-studiebesöket	7
5.2 Föräldrarnas sjukdomshistoria	8
5.3 Stroke under uppföljningen	9
5.4 Statistiska metoder	9
6. Resultat	10
6.1 Stroke	11
6.2 Hjärninfarkt	16
6.3 Hjärnblödning	21
7. Diskussion	26
7.1 Styrkor och svagheter	28
7.2 Slutsatser	29
7.3 Min insats	29
Källhänvisning	30
Bilaga 1	33

1. Inledning

Diabetes är en av våra mest betydande folksjukdomar. Förekomsten av diabetes ökar med snabb takt både i Finland och i hela världen. Diabetes delas in i två huvudtyper, typ 1 och typ 2. Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som utvecklas på grund av både genetiska faktorer och miljöfaktorer. I denna typ av diabetes förstörs insulinproducerande β -celler i bukspottskörteln. På grund av brist på insulin kan kroppens egna celler inte uppta glukos vilket leder till förhöjda glukoshalter i blodet. Personer med typ 2-diabetes har drag av både insulinresistens och viss insulinbrist. Typ 1-diabetes debuterar ofta i ungdomen, medan typ 2-diabetes oftast uppkommer i vuxen ålder. (1) En person med diabetes har en ökad risk att insjukna i många olika följsjukdomar och att dö tidigare än andra jämnåriga. Till exempel medför typ 1-diabetes en betydligt ökad risk för stroke (2).

Eftersom diabetes är ett så stort problem, speciellt i Finland, är det av stort intresse att studera följderna av sjukdomen och orsakerna till dem för att bättre kunna förebygga dessa. Skulle man bättre kunna förebygga följsjukdomarna skulle man både kunna göra stora ekonomiska inbesparningar men framförallt förbättra livskvaliteten och eventuellt också förlänga livet för personer med diabetes.

1.1 Avhandlingens uppbyggnad

Avhandlingen består av sju kapitel varav detta kapitel är det första. Följande kapitel innehåller en litteraturöversikt om ämnet i denna avhandling och efterföljs av avhandlingens mål. Kapitlet efter beskriver materialet som använts i denna undersökning. Det femte kapitlet innehåller en beskrivning av metoderna som använts för analys av materialet. Kapitlet som följer innehåller resultaten och det sista kapitlet består av diskussion.

2. Litteraturöversikt

2.1 Diabetes

Man räknar med att det idag i Finland finns cirka 50 000 personer med typ 1-diabetes och cirka 500 000 personer med typ 2-diabetes. Av dessa personer med typ 2-diabetes är en stor del odiagnostiserade fall (3). Typ 1-diabetes är vanligare i Finland än någon annanstans i världen, medelvärde för incidensen mellan 2006 och 2011 var 62,5/100 000 personår (4).

Både typ 1- och typ 2-diabetes leder till flera olika långtidskomplikationer, på grund av den onormala blodsockerbalansen. Långa perioder av för höga blodsocker (hyperglykemi) främjar utvecklingen av ateroskleros och resulterar i både mikrovaskulära (berör de små blodkärlen) och makrovaskulära (berör de större blodkärlen) komplikationer. Retinopati, diabetesnefropati och neuropati är specifika komplikationer för diabetes. Vid retinopati blir blodkärlen i ögats näthinna skadade vilket kan leda till blindhet. Diabetesnefropati är en njursjukdom vars första tecken är mikroalbuminuri (utsöndring av 30-300 mg albumin i urinet per 24 timmar). Vid neuropati utvecklas nervskador i perifera och autonoma nervsystemet. Olika kardiovaskulära sjukdomar (som stroke till exempel) förekommer mer allmänt hos personer med diabetes än hos resten av befolkningen. (5) Förutom blodsockret påverkar även andra faktorer på utvecklingen av långtidskomplikationer, till exempel hypertoni, dyslipidemi, insulinresistens och endoteldysfunktion (6,7). Även genetiska faktorer har visat sig ha en inverkan (8,9).

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) är en klinisk studie som utfördes mellan åren 1983 och 1993 som har haft stor betydelse för vården av diabetes. Huvudsakliga resultatet i denna studie var att intensiv vård där man försöker hålla blodglukosnivåerna så nära det normala som möjligt, betydligt bromsar uppkomsten och utvecklingen av näthinne-, njur- och nervskador som uppstår på grund av typ 1-diabetes. (10) Som en fortsättning av DCCT-studien fortsatte forskarna följa över 90 procent av deltagarna i en studie som kallas för Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Studien visade att intensiv vård av diabetes har långvariga hälsosamma effekter på risken för kardiovaskulära sjukdomar hos personer med typ 1-diabetes. (11)

2.2 Stroke

Stroke är en cerebrovaskulär sjukdom som ofta delas in i två grupper, hjärninfarkt och hjärnblödning. Hjärninfarkter uppkommer då ett blodkoagel fastnar i en artär som förser en del av hjärnan med syrerikt blod. Blodkoaglet kan ha uppstått på grund av ruptur av ett aterosklerotiskt plack i något av de större eller mindre blodkärl som leder till hjärnan eller härstamma i hjärtat, ett så kallat embolus. Eftersom dessa leder till ischemi (syrebrist) i hjärnvävnaden, kallas hjärninfarkter också för ischemisk stroke. Hjärninfarkter är mer allmänt förekommande än hjärnblödningar, men hjärnblödningar är associerade med en högre mortalitet (12). Hjärnblödningar brukar delas in i intracerebral blödning och subaraknoidal blödning. Intracerebral blödning orsakas av bristning av ett blodkärl inne i hjärnan och då ansamlas blod i hjärnparenkymet. Vid subaraknoidal blödning ansamlas blod i subaraknoidala utrymmet mellan spindelvävshinnan och den mjuka hjärnhinnan. Detta beror oftast på en bristning av ett aneurysm eller en medfödd missbildning i ett blodkärl. Hjärnblödningar kan också orsakas av traumatisk skada, men anses då inte vara en slags stroke. (13) I Finland drabbas årligen dryga 20 000 personer av stroke (14).

2.3 Typ 1-diabetes och stroke

Typ 1-diabetes medför en flerfaldigt ökad risk för stroke (2,15,16). En undersökning som utfördes som en del av Nurses' Health Study i Förenta staterna ville utreda förhållandet mellan typ 1-diabetes och typ 2-diabetes och risken för stroke hos kvinnor. Studien påvisade en 4-faldigt ökad risk för stroke för kvinnor med typ 1-diabetes och en 2-faldigt ökad risk för kvinnor med typ 2-diabetes, jämfört med kvinnor utan diabetes. (16) En annan undersökning som utfördes i Storbritannien utredde risken för personer med typ 1-diabetes att insjukna i kardiovaskulära sjukdomar. De kom fram till en motsvarande (3,7 för män och 4,8 för kvinnor) risk för stroke för personer med typ 1-diabetes. (15) Strokerisken verkar vara högre speciellt för yngre personer. En undersökning som utfördes i Sverige utredde strokerisken för 15–49-åriga personer med typ 1-diabetes. Risken att insjukna var 18-faldig för män med typ 1-diabetes och 26-faldig för kvinnor med typ 1-diabetes (2).

I en undersökning gjord av Secrest et al. vid Pittsburghs universitet granskade man faktorer som kunde förutspå stroke hos personer med typ 1-diabetes (17). De 31 personer

som fick stroke under uppföljningstiden var äldre vid början av studien och hade haft diabetes en längre tid. I början av studien hade de som fick hjärninfarkt högre systoliskt blodtryck, medan de som fick hjärnblödning hade signifikant högre diastoliskt blodtryck. Bland annat icke-HDL kolesterol, triglycerider och albumin-utsöndringshastighet var förhöjda hos de personer med typ 1-diabetes som fick någondera typen av stroke. Njurskada var också mer allmänt hos de som fick stroke.

Putala et al. har undersökt 15–49-åringar som fått sin första hjärninfarkt mellan 1994–2007. I undersökningen ingick både personer med typ 1- och typ 2-diabetes, samt personer utan diabetes. Studien visade att personer med typ 1-diabetes hade större risk att tidigare utsättas för en ny vaskulär händelse efter sin första hjärninfarkt. Personerna med typ 1-diabetes insjuknade också tidigare i en andra stroke efter den första, jämfört med de som inte hade insjuknat i diabetes. (18)

2.4 Riskfaktorer för stroke

Förutom diabetes finns det flera andra riskfaktorer för stroke. Bland annat ökar högre ålder, hypertoni och rökning risken för stroke (19). Mer forskning har utförts kring riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar vid typ 2-diabetes än vid typ 1, därför vill vi undersöka dessa noggrannare. En del forskning har gjorts om riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar vid typ 1-diabetes (20) och enstaka för stroke vid typ 1-diabetes, men inte specifikt för familjära riskfaktors betydelse för stroke vid typ 1-diabetes. I FinnDiane-studien har man funnit aningen olika riskfaktorprofiler för hjärninfarkt och hjärnblödning. Man kom fram till att varaktigheten av diabetes, diabetesnefropati, sämre sockerbalans, högre systoliskt blodtryck, insulinresistens och rökning är självständiga riskfaktorer för hjärninfarkt vid typ 1-diabetes, medan bland annat diabetesnefropati, svår diabetesretinopati och högre systoliskt blodtryck är självständiga riskfaktorer för hjärnblödning vid typ 1-diabetes. (21)

2.5 Familjära riskfaktorer

I många studier har man undersökt hur det genetiska anlaget påverkar risken för stroke. Oftast beror stroke på många olika faktorer, både polygena (mutationer i flera gener) riskfaktorer och miljöfaktorer (22). Stroke kan också orsakas av en mutation i en enda

gen, en så kallad monogen sjukdom (22,23). Olika genetiska faktorer påverkar insjuknandet i de två huvudtyperna av stroke, hjärninfarkt och hjärnblödning (24). Man har funnit att hypertoni och stroke tydligt förekommer samtidigt inom familjer, via möjliga genetiska faktorer (och eventuellt miljöfaktorer) som ökar mottagligheten för hypertoni och stroke (25).

Man har påvisat samband mellan insjuknandet i stroke och familjära riskfaktorer. Stroke hos föräldrar har visat sig öka risken för att deras barn insjuknar i en hjärninfarkt (26). I en svensk undersökning fann man att förutom stroke, så ökade även hjärtinfarkt hos föräldrarna på risken för deras barn att insjukna i stroke. Detta gällde särskilt stroke förorsakad av ocklusion av de större blodkärlen. (27) Även för hjärnblödningarnas del har man funnit att stroke hos föräldrarna har ett klart samband med deras barns risk att insjukna i hjärnblödning (28). Även om genetiken och förekomsten av familjära riskfaktorer vid stroke är undersökt hos personer utan diabetes har man inte undersökt detta specifikt hos personer med diabetes. Därför ämnar vi nu undersöka om familjära riskfaktorer har betydelse för insjuknandet i stroke vid typ 1-diabetes.

3. Avhandlingens mål

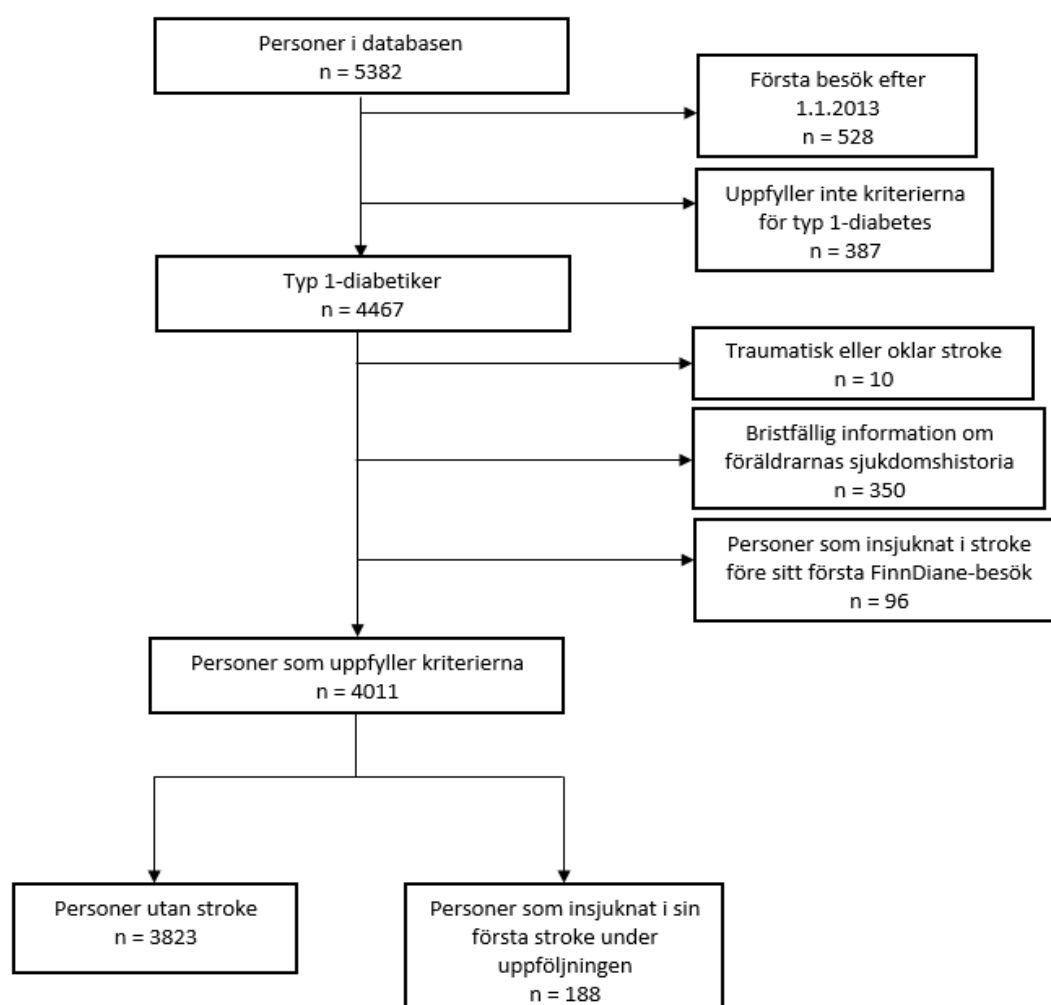
Målet med denna undersökning är att ta reda på betydelsen av familjära riskfaktorer för hjärninfarkt och hjärnblödning vid typ 1-diabetes. Vi undersöker om hypertoni, diabetes (typ 1 eller 2), stroke och hjärtinfarkter hos föräldrarna har inverkan på risken för personer med typ 1-diabetes att insjukna i stroke. Detta har betydelse för att få information om hur man bättre skall kunna identifiera personerna med typ 1-diabetes som har större risk att insjukna i stroke och bättre kunna förbygga det.

4. Material

Denna undersökning är en del av FinnDiane-studien (The Finnish Diabetic Nephropathy Study) som grundades år 1997. FinnDiane-studien är en typ 1-diabetes-uppföljningsstudie vars huvudsakliga mål är att klarlägga de genetiska faktorernas och miljöfaktorernas andel i uppkomsten av diabetiska följsjukdomar. Studien består av tre

faser. Den första fasen innehåller ett besök för att samla in information om personer med typ 1-diabetes. Fas 2 går ut på att samla data om deltagarnas syskon och föräldrar. Den tredje fasen innehåller uppföljningsbesök för personerna som varit med på fas 1 besök. Alla vuxna personer med typ 1-diabetes vid de deltagande centra runt om i Finland har tillfrågats om deltagande i studien. Till de deltagande centra i undersökningen hör alla 5 universitetssjukhus, alla 16 centralsjukhus, 26 regionalsjukhus och 30 hälsovårdscentraler. Hittills har 5382 personer med typ 1-diabetes från hela Finland deltagit i studien. Uppföljningen gällande personerna med typ 1-diabetes och stroke är utförd fram till 1.1.2013.

Kvalificeringen av personer för undersökningen framgår ur Figur 1. Personerna som inte fyllde kraven för typ 1-diabetes var antingen över 40 år gamla då sjukdomen diagnostiserades eller så påbörjades inte insulinbehandlingen inom ett år från diagnosen.



Figur 1. Flödesdiagram över kvalificeringen av personerna till undersökningen.

Studien har godkänts av etiska kommittén vid Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt och den har erhållit nationellt forskningstillstånd av Institutet för hälsa och välfärd (THL). Dessutom har varje deltagare gett sitt skriftliga medgivande och hela studien har utförts enligt Helsingforsdeklarationen. Alla personer får en sifferkod som vi använder i vår databas.

5. Metoder

5.1 FinnDiane-studiebesöket

Vid kontrollbesök hos läkare samlades information. I informationen ingick en noggrann genomgång av personens sjukdomshistoria, nuvarande medicineringar, mätningar av vikt, längd, midjemått, höftmått och blodtryck. Längden mättes med 1 cm noggrannhet och vikten med 0,1 kg noggrannhet. Kroppsmasseindex (BMI) är uträknat genom att dela vikten på längden i kvadrat (kg/m^2). Midjemåttet är mätt mitt mellan revbenens slut och höftkammen. Höftmåttet är mätt där höften är som bredast. Midje-höft-förhållandet har erhållits genom att dividera midjemåttet med höftmåttet.

Blodtrycksmätningen utfördes efter en 10 minuters vila, två gånger i sittande ställning. Medeltal räknades ut skilt för det systoliska och det diastoliska blodtrycket. Blodtrycksbehandling har definierats som behandling med något antihypertensivt läkemedel.

Blodprover togs för mätning av blodfetter, kreatinin och HbA_{1c} . Även en 24-timmars urinsamling utfördes för mätning av albuminutsöndringen i urinen. Deltagarna har fyllt i frågeformulär gällande sin sjukdomshistoria, rönkingsvanor, alkoholbruk, utbildning och även föräldrars och syskons sjukdomshistoria. I denna undersökning har vi använt oss av informationen som var tillgänglig från frågeformuläret gällande föräldrarnas sjukdomshistoria (Bilaga 1). Rökning definierades som rökning av åtminstone en cigarett per dag i åtminstone ett år vid tidpunkten av deltagandet i studien eller tidigare.

Typ 1-diabetes definierades som diabetesdiagnos före 40 års ålder samt påbörjad insulinbehandling inom ett år från diagnosen. Njurfunktionen definierades med hjälp av albuminutsöndringen i urinen. Diabetesnefropati definierades som albuminutsöndring

$\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ eller $\geq 300 \text{mg}/24\text{h}$, behandling med dialys eller utfört njurtransplantat. Glomerulär filtrationshastighet (eGFR) beräknades utgående från kreatininvärdet med hjälp av CKD-EPI-formeln (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)(29). Retinopati definierades som ögonbottenförändringar som krävt laserbehandling, det vill säga proliferativ retinopati. I variabeln kardiovaskulära sjukdomar ingår hjärtinfarkt, bypassoperation av hjärtat, amputation och bypassoperation av perifera blodkärl.

5.2 Föräldrarnas sjukdomshistoria

Från frågeformuläret gällande föräldrarnas sjukdomshistoria framgår information om båda biologiska föräldrarnas födelsetid, ifall de fortfarande är vid liv eller när de dött, sjukdomshistoria angående blodtrycksmedicinering, hjärtinfarkt, stroke, kolesterolmedicinering, njursjukdom och diabetes. För kolesterolmedicinering och njursjukdom finns information tillgänglig enbart för personerna som deltagit i studien efter 2004 och därför har inte informationen kunnat användas i detta arbete. Hypertoni definierades som användning av blodtrycksmedicinering. Ifall föräldern hade diabetes antecknades åldern vid insjuknandet och typ av behandling. På denna grund kunde sjukdomen klassificeras som typ 1-diabetes ($n=114$, ålder vid insjuknande <30 år och insulinbehandling) eller som typ 2-diabetes ($n=616$, ålder vid insjuknande >60 år eller behandling med tabletter eller diet) eller oklassificerbar ($n=1132$, ålder mellan 30 och 60 år eller ingen information om ålder vid insjuknande eller typ av behandling). Utifrån materialet räknades föräldrarnas ålder ut den dag personen deltog i studien eller den dag föräldern avlidit. Vid undersökning av föräldrarnas sjukdomshistoria användes skilda variabler för mamman och pappan, men också en kombinerad föräldervariabel användes, ifall någondera föräldern haft ifrågavarande sjukdom eller medicinering.

Informationen som deltagarna i studien har uppgett om sina föräldrar har tidigare validerats med hjälp av föräldrar som deltagit i FinnDiane-studiens andra fas. Med hjälp av frågeformuläret föräldrarna fyllde i gällande sin sjukdomshistoria kunde man direkt validera informationen som personerna med typ 1-diabetes angett. Informationen validerades för 789 föräldrar, 625 pappor och 745 mammor. Övergripande sensitiviteten var 83 % och specificiteten 98 %. De specifika sensitiviteter för mammans/pappans information var för högt blodtryck 84/82 %, hjärtinfarkt 75/91 %, stroke 63/42 % och diabetes 91/87 %.

5.3 Stroke under uppföljningen

Personer med stroke under uppföljningstiden identifierades från FinnDiane-frågeformulären, dödscertifikat och vårdanmälningssystemet (HILMO) baserat på ICD-10 (koderna I60-I64) fram till 31.12.2012. På dessa identifierade personer med stroke beställdes sjukjournaler, datortomografibilder och magnetresonanstomografibilder på hjärnan från de sjukhus där patienten i fråga hade vårdats. Därefter har alla symptomatiska strokefall gåtts igenom och verifierats av strokeneurologen Jukka Putaala vid Helsingfors universitets centralsjukhus (HUCS). De verifierade fallen delades upp i hjärninfarkter och hjärnblödningar. Kriterierna för en verifierad stroke var tydliga kliniska symptom, även om den inte visualiserades radiologiskt. Asymptomatiska stroke utelämnades och så även traumatiska stroke och övergående ischemiska attacker (TIA).

5.4 Statistiska metoder

De kontinuerliga variablerna testades för normalfördelning. De utan stroke och de med sin första stroke under uppföljningstiden testades skilt. För att jämföra gruppernas medelvärden användes oberoende T-test då båda gruppernas variabler var normalfördelade och Mann-Whitney U-test då åtminstone ena gruppens variabel inte var normalfördelad. De normalfördelade variablernas resultat presenteras som medelvärde med standardavvikelse, medan de icke-normalfördelade presenteras som median med interkvartila intervall.

Med hjälp av Chi²-testet undersöktes statistiskt signifikanta skillnader i kategoriska variabler mellan de olika grupperna. Förutom om variablerna understeg värdet fem i cellerna, för då användes Fishers exakta test istället. För att undersöka ålderns inverkan på resultaten räknades ålderskorrigerade p-värden ut. För de kategoriska variablerna användes Mantel-Haenszel-test och för de kontinuerliga variablerna användes ålderskorrigerad logistisk regressionsanalys.

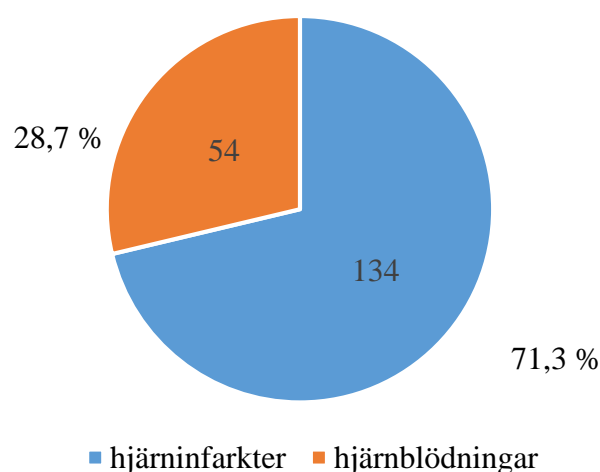
För att undersöka om föräldrarnas sjukdomshistoria påverkade strokerisken gjordes Cox-regressionsanalyser. I Cox-regressionsanalyserna jämfördes de med sin första stroke under uppföljningstiden och de utan stroke. Analyser utfördes också för att jämföra de som inte insjuknat i stroke skilt med de som insjuknat i en hjärninfarkt och skilt med de

som insjuknat i en hjärnblödning. De förklarande variablerna valdes enligt signifikans i univariata analyser. Föräldrarnas sjukdomshistoria inkluderades i modellen varje sjukdom skilt för sig och föräldrarnas sjukdomshistoria inkluderades i modellen fastän den inte skilde sig mellan grupperna i den univariata analysen. De förklarande variablerna i Cox-regressionsanalysen för total stroke var: föräldrarnas sjukdomshistoria samt kön, ålder, systoliskt blodtryck, HbA_{1c}, laserbehandlad retinopati och diabetesnefropati. De förklarande variablerna i Cox-regressionsanalysen för hjärninfarkt var: föräldrarnas sjukdomshistoria samt kön, ålder, systoliskt blodtryck, HbA_{1c}, laserbehandlad retinopati, diabetesnefropati och rökning och för hjärnblödning: föräldrarnas sjukdomshistoria samt kön, ålder, BMI, diabetesnefropati och laserbehandlad retinopati. Resultaten presenteras som hazardkvot med 95 % konfidensintervall.

Ett p-värde under 0,05 ansågs vara statistiskt signifikant. Alla statistiska analyser utfördes med hjälp av SPSS Statistics 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

6. Resultat

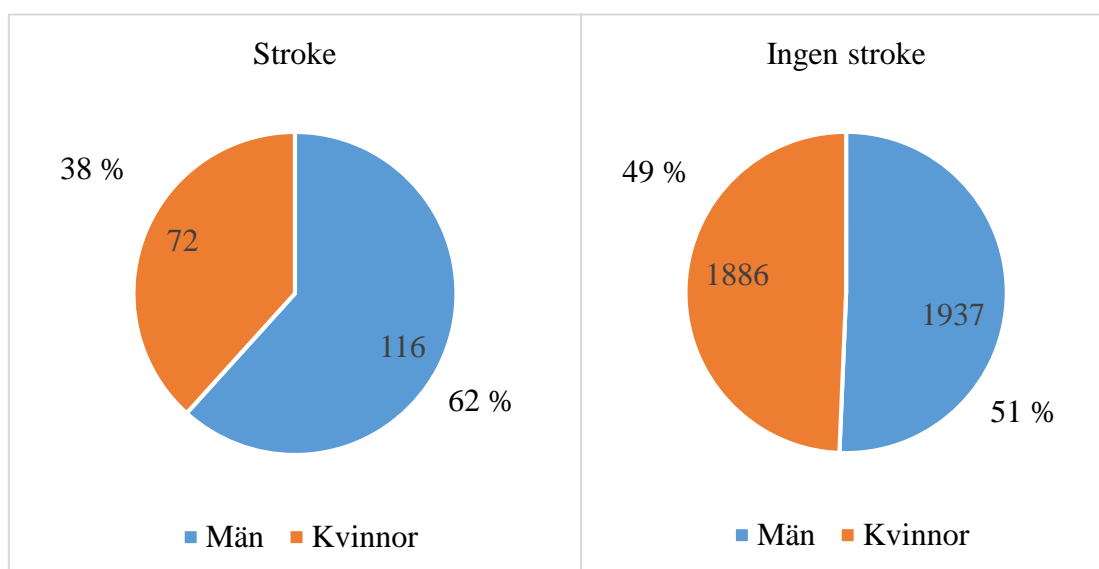
Totala antalet personer som ingick i vår studie var 4011, varav 2053 (51,2%) män och 1958 (48,8%) kvinnor. Under medianuppföljningstiden på 12,4 (10,9 - 14,2) år, insjuknade sammanlagt 188 personer (4,6 %) i sin första stroke, majoriteten av dessa var hjärninfarkter (Figur 2). Vi har först undersökt båda typerna av stroke tillsammans och sedan hjärninfarkt och hjärnblödning skilt.



Figur 2. Andelen insjuknade i första hjärninfarkt och hjärnblödning under uppföljningstiden.

6.1 Stroke

Bland de som insjuknat i en stroke fanns signifikant fler män än kvinnor, medan könsfördelningen var jämnare för dem som inte insjuknat i en stroke (Figur 3). Skillnader mellan personerna som inte insjuknat i en stroke och de som insjuknat i sin första stroke under uppföljningstiden har åskådliggjorts i Tabell 1. De som insjuknade i en stroke var betydligt äldre och hade haft diabetes en längre tid, än de som inte insjuknat i en stroke. Grupperna skilde sig inte beträffande BMI-värdet, medan det i midje-höft-förhållandet fanns en signifikant skillnad. De med stroke hade högre förhållande vilket tyder på att det förekommer mer bukfetma hos dem som lidit av en stroke. Också blodtrycken var högre hos de med stroke, speciellt det systoliska blodtrycket var klart högre. Totalkolesterol-, triglycerid- och LDL-koncentrationerna var högre hos dem som fått en stroke. Koncentrationen av HbA_{1c} var högre hos de som insjuknade i en stroke. Kreatininkoncentrationen och 24-timmars albuminuriutsöndringen var också högre hos dem med stroke, medan eGFR var lägre. Mikro- och makrovaskulära komplikationerna som är typiska för personer med diabetes var vanligare hos dem som insjuknat i en stroke. Medicinering för högt blodtryck förekommer mer allmänt hos de med stroke. Det förekom ingen signifikant skillnad mellan grupperna angående rökning vid tidpunkten av FinnDiane-besöket. De som insjuknat i en stroke hade oftare en bakgrund av rökning.



Figur 3. Könsfördelningen hos de som insjuknat i en stroke under uppföljningstiden och de som inte insjuknat. $P = 0,003$, ålderskorrigerat p -värde = $0,008$.

n = 4011	Ingen stroke (n = 3823)	Stroke (n = 188)	p-värde	p- värde*
Ålder (år)	37,2 ± 11,8	45,8 ± 9,5	<0,001	-
Diabetesduration (år)	20,4 (11,3 - 30,0)	31,0 (24,9 - 36,8)	<0,001	<0,001
Ålder vid diabetesdiagnos (år)	14,0 (9,2 - 22,3)	13,0 (7,9 - 21,7)	<0,001	<0,001
BMI (kg/m²)	25,0 ± 3,6	25,0 ± 3,8	0,852	0,320
Midje-höft-förhållande (cm)	0,86 ± 0,08	0,90 ± 0,09	<0,001	<0,001
Systoliskt blodtryck (mmHg)	133 ± 18	148 ± 23	<0,001	<0,001
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	79 ± 10	82 ± 11	<0,001	<0,001
Totalkolesterol (mmol/l)	4,90 ± 0,96	5,39 ± 1,10	<0,001	<0,001
Triglycerider (mmol/l)	1,01 (0,77 - 1,44)	1,30 (0,94 - 1,92)	<0,001	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,99 ± 0,87	3,39 ± 1,00	<0,001	<0,001
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,34 ± 0,39	1,29 ± 0,41	0,067	0,006
HbA_{1c} (mmol/mol)	67,9 ± 16,1	73,5 ± 14,1	<0,001	<0,001
Kreatinin (µmol/l)	76 (66-88)	102 (75-163)	<0,001	<0,001
eGFR (ml/min/1,73 m²)	100 (83 - 114)	68 (38 - 97)	<0,001	<0,001
Albuminuri (mg/24h)	10,3 (5,5 - 38,5)	69,5 (12,0 - 446,1)	<0,001	<0,001
Diabetesnefropati, % (n)	20,3 (722)	60,2 (112)	<0,001	<0,001
Laserbehandlad retinopati, % (n)	31,4 (1192)	74,7 (139)	<0,001	<0,001
Kardiovaskulär sjukdom, % (n)	6,6 (252)	20,7 (39)	<0,001	<0,001
Blodtrycksmedicin, % (n)	36,1 (1375)	76,9 (143)	<0,001	<0,001
Långverkande nitrater, % (n)	2,3 (89)	8,1 (15)	<0,001	0,031
Aspirin, % (n)	12,0 (457)	29,0 (54)	<0,001	0,002
Antikoagulant, % (n)	0,4 (17)	0,5 (1)	0,577	0,924
Rökning, % (n)	45,2 (1702)	61,0 (114)	<0,001	0,001

Tabell 1. Beskrivning av skillnader mellan de personer som insjuknat och de som inte insjuknat i en stroke under uppföljningstiden. Resultaten anges som procent, medelvärde ± standardavvikelse eller median (interkvartila intervall).

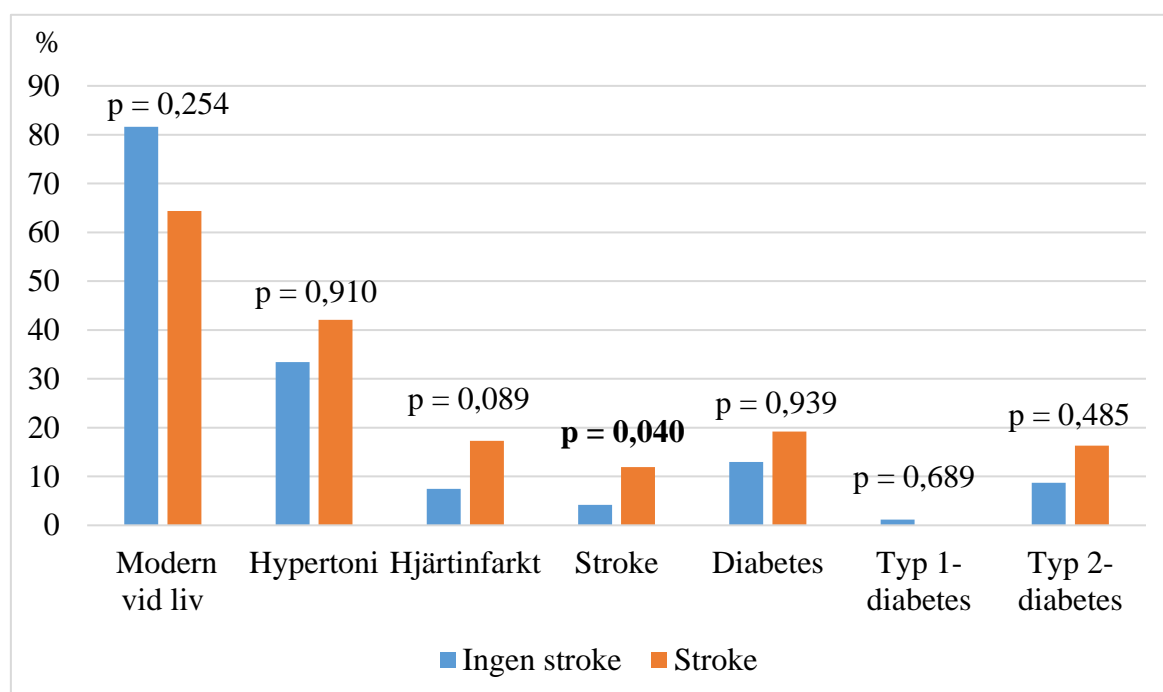
eGFR = estimerad glomerulär filtrationshastighet. *ålderskorrigerat p-värde.

För att undersöka möjliga skillnader i förekomsten av olika riskfaktorer hos föräldrarna jämfördes föräldrarnas sjukdomshistoria för de som insjuknat i en stroke med de som inte insjuknat i en stroke. Resultaten presenteras i Tabell 2 och Figurerna 4-6. Personerna som haft en stroke hade betydligt äldre föräldrar än de utan stroke, fast skillnaden var inte signifikant mera efter ålderskorrigeringen. Dödsåldern för de föräldrar som dött skilde sig inte mellan grupperna. Av dem som insjuknat i stroke hade färre personer fadern vid liv än de som inte haft någon stroke. Efter ålderskorrigeringen fanns inga signifikanta skillnader bland föräldrarnas blodtryck, hjärtinfarkter eller diabetes. Vid föräldrarnas insjuknande i stroke fanns en signifikant skillnad. De personer med typ 1-diabetes som

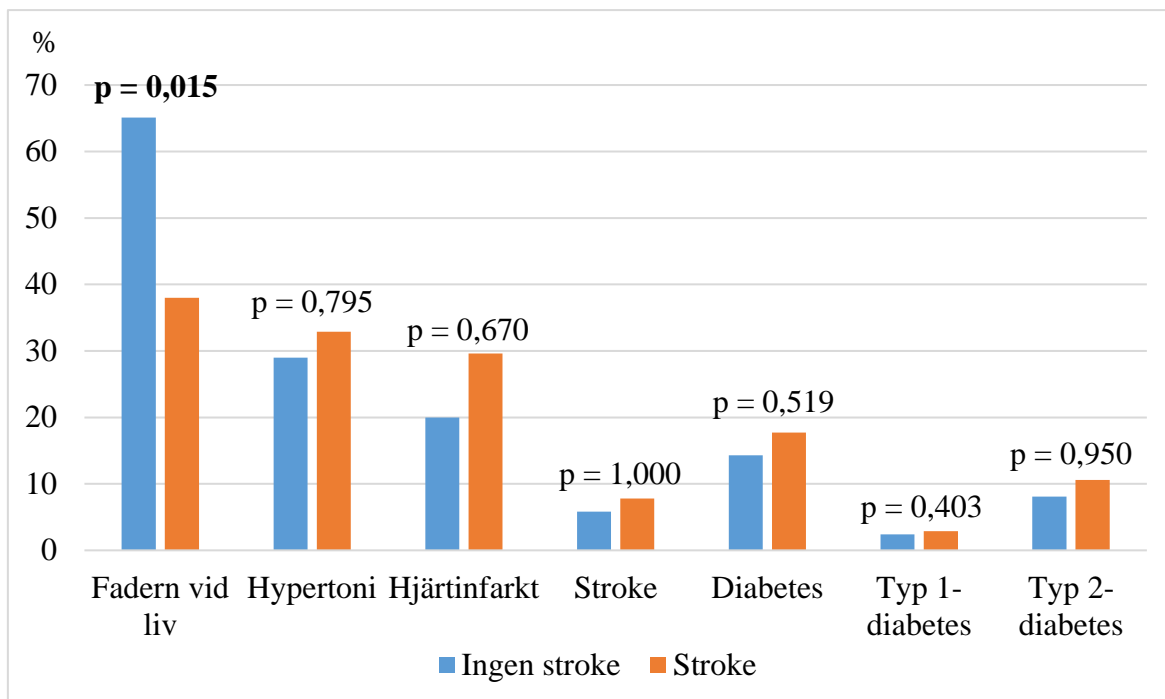
hade insjuknat i en stroke hade oftare en moder som också insjuknat i en stroke, jämfört med de personer som inte insjuknat i en stroke.

n = 4011	Ingen stroke (n = 3823)	Stroke (n = 188)	p-värde	p-värde*
Modern				
Ålder (år)	61,0 (53,0 - 70,0)	71,0 (65,0 - 76,0)	< 0,001	0,141
Dödsålder (år)	70,0 (59,0 - 78,0)	73,0 (67,0 - 80,0)	0,022	0,079
Fadern				
Ålder (år)	61,0 (54,0 - 69,0)	72,0 (61,5 - 75,0)	< 0,001	0,915
Dödsålder (år)	64,0 (54,0 - 73,0)	66,0 (57,3 - 75,8)	0,089	0,581

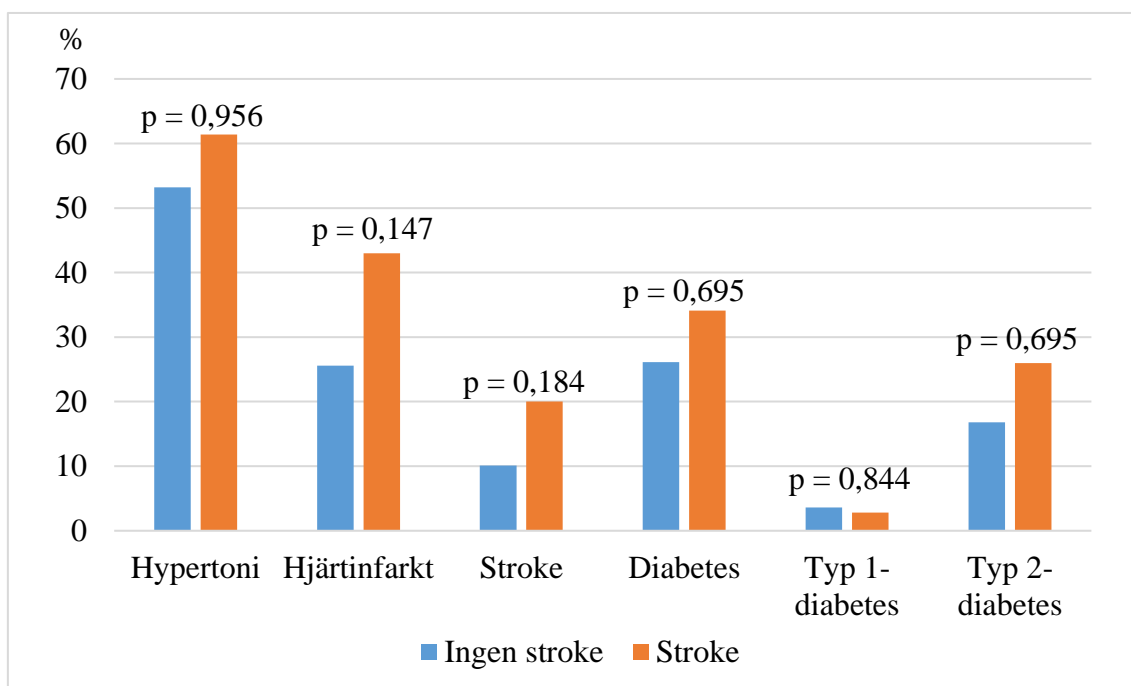
Tabell 2. Beskrivning av föräldrarnas ålder och dödsålder. Resultaten anges som median (interkvartila intervall). *ålderskorrigerade p-värden.



Figur 4. Beskrivning av moderns sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en stroke och de som inte har insjuknat. Resultaten anges som procent. P-värdena är ålderskorrigerade.



Figur 5. Beskrivning av faderns sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en stroke och de som inte har insjuknat. Resultaten anges som procent. P-värdena är ålderskorregerade.



Figur 6. Beskrivning av föräldrarnas sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en stroke och de som inte har insjuknat. Resultaten anges som procent. P-värdena är ålderskorregerade.

För att undersöka hur föräldrarnas sjukdomar påverkar risken att insjukna i en stroke utförde vi en Cox-regressionsanalys. Vi har justerat modellen för kön, ålder, systoliskt blodtryck, HbA_{1c}, laserbehandlad retinopati och diabetesnefropati. Resultatet kan ses i tabell 3. Enligt analysen var inte någon av föräldrarnas sjukdomar en signifikant riskfaktor för insjuknandet i stroke hos personerna med typ 1-diabetes.

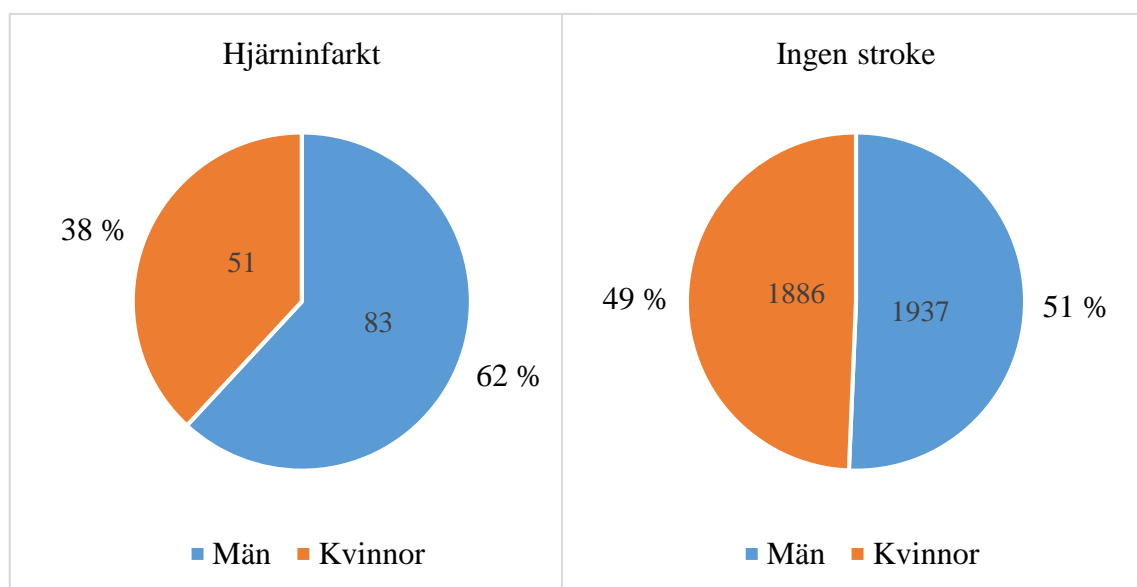
	Hazardkvot	95 % Konfidensintervall	p-värde
Modern			
Hypertoni	1,01	0,73 - 1,40	0,937
Hjärtinfarkt	1,35	0,87 - 2,07	0,179
Stroke	1,49	0,90 - 2,46	0,119
Diabetes	1,07	0,73 - 1,59	0,720
Typ 1-diabetes	-	-	-
Typ 2-diabetes	1,25	0,81 - 1,91	0,316
Fadern			
Hypertoni	1,05	0,73 - 1,50	0,810
Hjärtinfarkt	1,16	0,81 - 1,67	0,417
Stroke	0,98	0,54 - 1,77	0,938
Diabetes	1,26	0,83 - 1,89	0,276
Typ 1-diabetes	1,68	0,61 - 4,59	0,312
Typ 2-diabetes	1,13	0,66 - 1,93	0,654
Förälder			
Hypertoni	0,97	0,69 - 1,36	0,846
Hjärtinfarkt	1,28	0,91 - 1,80	0,160
Stroke	1,23	0,81 - 1,88	0,326
Diabetes	1,14	0,82 - 1,59	0,431
Typ 1-diabetes	1,23	0,45 - 3,37	0,684
Typ 2-diabetes	1,18	0,81 - 1,72	0,395

Tabell 3. Undersökning av familjära riskfaktorer för stroke hos personer med typ 1-diabetes. Modellen är justerad för kön, ålder, systoliskt blodtryck, HbA_{1c}, laserbehandlad retinopati och diabetesnefropati. Föräldrarnas sjukdomshistoria inkluderades i modellen varje sjukdom skilt för sig.

Förälder=åtminstone ena föräldern. Hypertoni = användning av blodtrycksmedicinering.

6.2 Hjärninfarkt

De 134 personer som insjuknat i hjärninfarkt under uppföljningstiden jämfördes med de som inte insjuknat i någon stroke. Resultatet ses i Tabell 4. Skillnaden i könsfördelningen påminner om skillnaden för båda typerna av stroke kombinerat (Figur 7). Bland de som inte insjuknat i stroke fanns lika mycket män och kvinnor, däremot bland de som insjuknat i hjärninfarkt fanns fler män än kvinnor. Även övriga resultaten var liknande som för de två typerna av stroke kombinerat (Tabell 1). Den genomsnittliga uppföljningstiden var 12,4 (10,9 - 14,2) år för de som inte insjuknat i stroke och 6,6 (4,0 - 10,2) år för de som insjuknat i stroke ($p > 0,001$).



Figur 7. Könsfördelningen hos de med typ 1-diabetes som inte insjuknat i stroke och de som insjuknat i hjärninfarkt. $p = 0,010$, ålderskorrigerat p -värde = $0,024$

n = 4011	Ingen stroke (n = 3823)	Hjärninfarkt (n = 134)	p-värde	p-värde*
Ålder (år)	37,2 ± 11,8	46,7 ± 9,6	<0,001	-
Diabetesduration (år)	20,4 (11,3 - 30,0)	31,8 (25,1 - 37,5)	<0,001	<0,001
Ålder vid diabetesdiagnos (år)	14,0 (9,2 - 22,3)	13,2 (8,0 - 23,4)	0,417	<0,001
BMI (kg/m²)	25,0 ± 3,6	25,4 ± 3,9	0,155	0,762
Midje-höft-förhållande (cm)	0,86 ± 0,08	0,91 ± 0,08	<0,001	<0,001
Systoliskt blodtryck (mmHg)	133 ± 18	150 ± 23	<0,001	<0,001
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	79 ± 10	82 ± 11	0,001	<0,001
Totalkolesterol (mmol/l)	4,90 ± 0,96	5,37 ± 1,05	<0,001	<0,001
Triglycerider (mmol/l)	1,01 (0,77 - 1,44)	1,27 (0,94 - 1,90)	<0,001	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,99 ± 0,87	3,41 ± 0,96	<0,001	<0,001
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,34 ± 0,39	1,27 ± 0,41	0,040	0,004
HbA_{1c} (mmol/mol)	67,9 ± 16,1	73,5 ± 13,4	<0,001	<0,001
Kreatinin (µmol/l)	76 (66-88)	100 (76 - 143)	<0,001	0,001
eGFR (ml/min/1,73m²)	100 (83 - 114)	70 (44 - 98)	<0,001	<0,001
Albuminuri (mg/24h)	10,3 (5,5 - 38,5)	89,5 (15,9 - 453,4)	<0,001	<0,001
Diabetesnefropati, % (n)	20,3 (722)	59,8 (79)	<0,001	<0,001
Laserbehandlad retinopati, % (n)	31,4 (1192)	75,2 (100)	<0,001	<0,001
Kardiovaskulär sjukdom, % (n)	6,6 (252)	24,6 (33)	<0,001	<0,001
Blodtrycksmedicin, % (n)	36,1 (1375)	77,4 (103)	<0,001	<0,001
Långverkande nitrater, % (n)	2,3 (89)	9,8 (13)	<0,001	0,011
Aspirin, % (n)	12,0 (457)	30,1 (40)	<0,001	0,011
Antikoagulant, % (n)	0,4 (17)	0,8 (1)	0,462	0,655
Rökning, % (n)	45,2 (1702)	64,2 (86)	<0,001	0,001

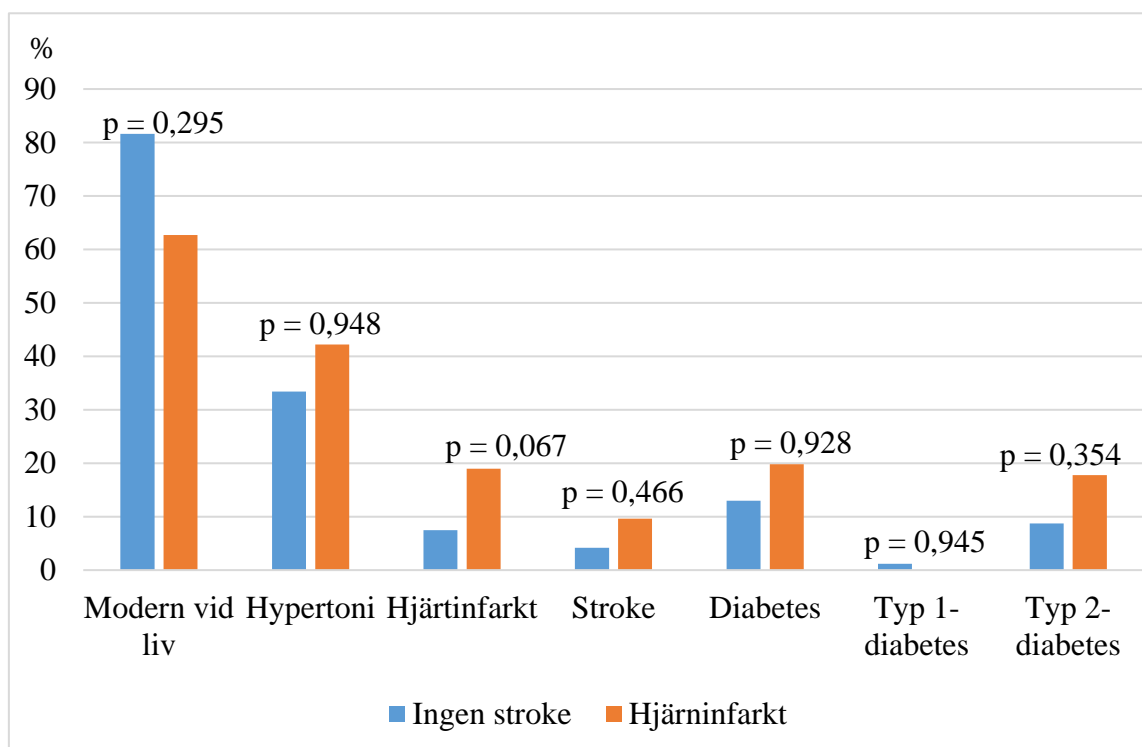
Tabell 4. Beskrivning av skillnader mellan personer utan stroke och personer med hjärninfarkt under uppföljningstiden. Resultaten anges som procent, medelvärde ± standardavvikelse eller median (interkvartila intervall).

eGFR = estimerad glomerulär filtrationshastighet. *ålderskorrigerat p-värde.

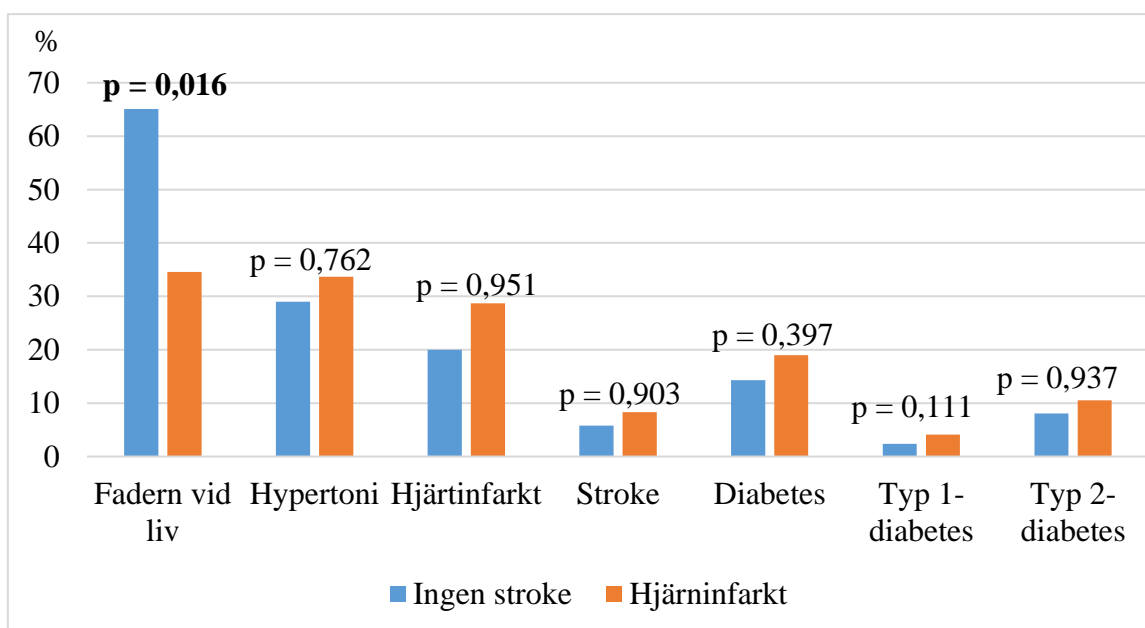
Vi undersökte eventuella skillnader i de familjära riskfaktorerna hos de som inte insjuknat i stroke och de som insjuknat i en hjärninfarkt. Resultatet kan ses i Tabell 5 och Figurerna 8-10. De som inte insjuknat i en stroke hade signifikant oftare fadern vid liv än de som hade insjuknat i en hjärninfarkt. I förekomsten av föräldrarnas sjukdomar fanns inga signifikanta skillnader mellan de två grupperna.

n = 4011	Ingen stroke (n = 3823)	Hjärninfarkt (n = 134)	p-värde	p-värde*
Modern				
Ålder (år)	61,0 (53,0 - 70,0)	72,0 (65,0 - 76,0)	<0,001	0,056
Dödsålder (år)	70,0 (59,0 - 78,0)	72,0 (64,5 - 80,8)	0,076	0,342
Fadern				
Ålder (år)	61,0 (54,0 - 69,0)	74,0 (61,5 - 76,0)	<0,001	0,411
Dödsålder (år)	64,0 (54,0 - 73,0)	66,0 (57,0 - 74,0)	0,196	0,898

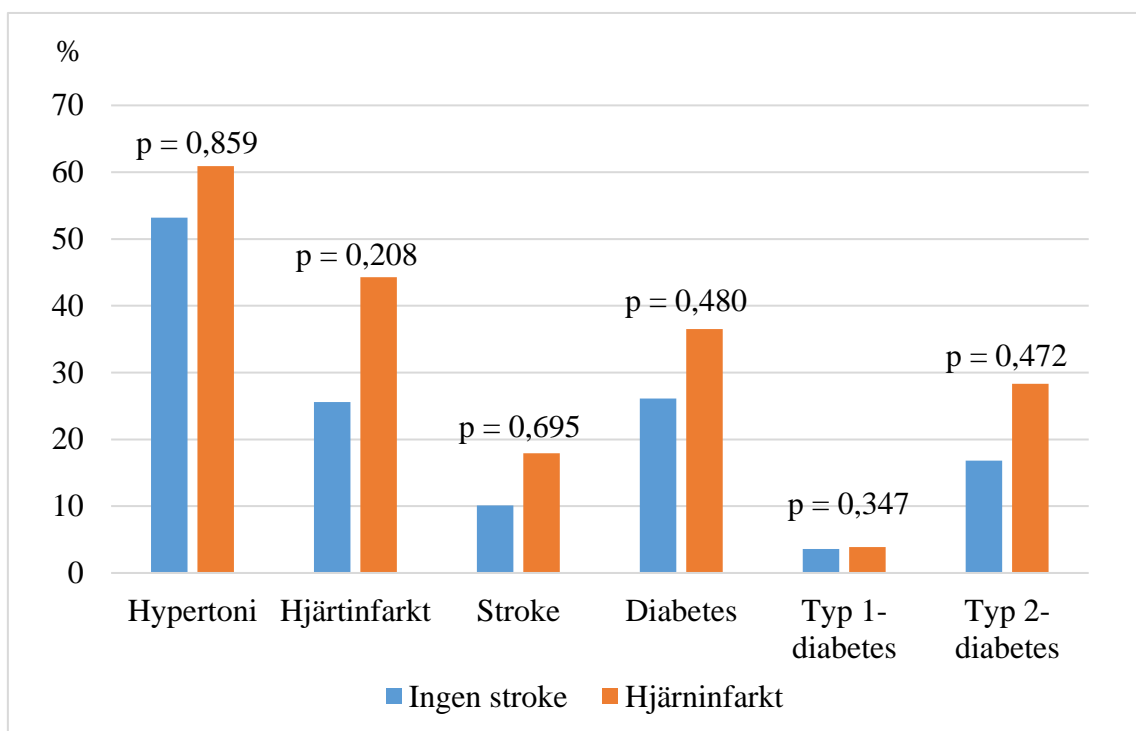
Tabell 5. Beskrivning av föräldrarnas ålder och dödsålder hos de utan stroke och hos de som insjuknat i hjärninfarkt under uppföljningstiden. Resultaten anges som median (interkvartila intervall). *ålderskorregerat p-värde.



Figur 8. Beskrivning av moderns sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en hjärninfarkt och de som inte insjuknat i en stroke. Resultaten anges som procent, p-värdena är ålderskorregerade.



Figur 9. Beskrivning av faderns sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en hjärninfarkt och de som inte insjuknat i en stroke. Resultaten anges som procent, p-värdena är ålderskorrigerade.



Figur 10. Beskrivning av föräldrarnas sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en hjärninfarkt och de som inte insjuknat. Resultaten anges som procent, p-värdena är ålderskorrigerade.

För att undersöka hur föräldrarnas sjukdomshistoria inverkade på risken för personerna med typ 1-diabetes att insjukna i hjärninfarkt utfördes en Cox-regressionsanalys. Vi har justerat modellen för kön, ålder, systoliskt blodtryck, HbA_{1c}, laserbehandlad retinopati, diabetesnefropati och rökningshistoria. Nedan ses resultatet av denna analys (Tabell 6). Ingen av föräldrarnas sjukdomar vi undersökte var en självständig riskfaktor för personerna med typ 1-diabetes att insjukna i en hjärninfarkt.

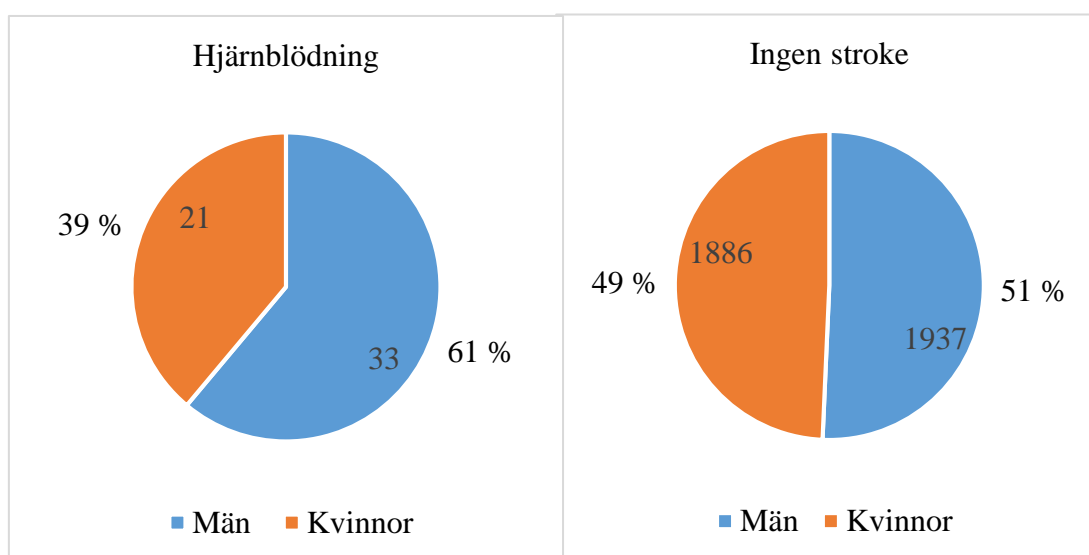
	Hazardkvot	95 % Konfidensintervall	p-värde
Modern			
Hypertoni	0,98	0,67 - 1,44	0,917
Hjärtinfarkt	1,46	0,90 - 2,37	0,130
Stroke	1,13	0,59 - 2,15	0,717
Diabetes	0,96	0,61 - 1,52	0,859
Typ 1-diabetes	-	-	-
Typ 2-diabetes	1,32	0,80 - 2,15	0,276
Fadern			
Hypertoni	1,13	0,74 - 1,72	0,567
Hjärtinfarkt	1,16	0,76 - 1,77	0,501
Stroke	0,99	0,50 - 1,98	0,985
Diabetes	1,42	0,89 - 2,27	0,143
Typ 1-diabetes	2,54	0,92 - 7,03	0,072
Typ 2-diabetes	1,17	0,62 - 2,18	0,633
Föräldern			
Hypertoni	0,90	0,60 - 1,35	0,610
Hjärtinfarkt	1,32	0,88 - 1,98	0,174
Stroke	1,03	0,61 - 1,73	0,915
Diabetes	1,22	0,82 - 1,80	0,325
Typ 1-diabetes	1,85	0,67 - 5,14	0,235
Typ 2-diabetes	1,27	0,82 - 1,97	0,280

Tabell 6. Undersökning av familjära riskfaktorer för hjärninfarkt hos personer med typ 1-diabetes. Modellen är justerad för kön, ålder, systoliskt blodtryck, HbA_{1c}, laserbehandlad retinopati, diabetesnefropati och rökningshistoria.

Föräldern = åtminstone ena föräldern. Hypertoni = användning av blodtrycksmedicinering.

6.3 Hjärnblödning

Sammanlagt insjuknade 54 personer med typ 1-diabetes i en hjärnblödning under uppföljningstiden. Dessa personer jämfördes med de som inte insjuknat i någon stroke, resultatet ses i Tabell 7. Resultatet för personerna med hjärnblödning skilde sig en aning från resultatet för båda typerna av stroke kombinerat (Tabell 1), till skillnad från hjärninfarkterna som inte gjorde det (Tabell 4). Den genomsnittliga uppföljningstiden för de som insjuknade i en hjärnblödning var 5,85 (3,36 - 7,88) år ($p < 0,001$). I könsfördelningen fanns ingen signifikant skillnad mellan de utan stroke och de med hjärnblödning (Figur 11). Vid jämförelse av hjärnblödningarna med båda typerna av stroke kombinerat fanns en signifikant skillnad i BMI men inte i midje-höft förhållandet. De som insjuknat i hjärnblödning hade lägre BMI.



Figur 11. Könsfördelningen hos de med typ 1-diabetes som inte insjuknat i stroke och de som insjuknat i hjärnblödning. $p = 0,127$, ålderskorrigerat p -värde = $0,191$

n = 4011	Ingen stroke (n = 3823)	Hjärnblödning (n = 54)	p-värde	p-värde*
Ålder (år)	37,2 ± 11,8	43,6 ± 8,9	<0,001	-
Duration (år)	20,4 (11,3 - 30,0)	29,1 (24,3 - 36,3)	<0,001	0,002
Age at onset (år)	14,0 (9,2 - 22,3)	12,8 (7,5 - 17,1)	0,417	0,002
BMI (kg/m²)	25,0 ± 3,6	24,0 ± 3,4	0,053	0,016
Midje-höft-förhållande (cm)	0,86 ± 0,08	0,89 ± 0,11	0,080	0,117

n = 4011	Ingen stroke (n = 3823)	Hjärnblödning (n = 54)	p-värde	p-värde*
Systoliskt blodtryck (mmHg)	133 ± 18	145 ± 23	<0,001	0,001
Diastoliskt blodtryck (mmHg)	79 ± 10	83 ± 12	0,038	0,009
Kolesterol (mmol/l)	4,90 ± 0,96	5,41 ± 1,22	0,004	0,001
Triglycerider (mmol/l)	1,01 (0,77 - 1,44)	1,32 (0,96 - 1,96)	<0,001	0,001
LDL (mmol/l)	2,99 ± 0,87	3,34 ± 1,10	0,030	0,016
HDL (mmol/l)	1,34 ± 0,39	1,33 ± 0,42	0,845	0,559
HbA1c (mmol/mol)	67,9 ± 16,1	73,5 ± 16,0	0,013	0,004
Kreatinin (µmol/l)	76 (66 - 88)	110 (72 - 191)	<0,001	<0,001
eGFR (ml/min/1,73m²)	100 (83 - 114)	64 (34 - 97)	<0,001	<0,001
Albuminuri 24h (mg/24h)	10,3 (5,5 - 38,5)	31,8 (6,8 - 562,7)	<0,001	0,002
Diabetesnefropati, % (n)	20,3 (722)	61,1 (33)	<0,001	<0,001
Laserbehandlad retinopati, % (n)	31,4 (1192)	73,6 (39)	<0,001	<0,001
Kardiovaskulär sjukdom, % (n)	6,6 (252)	11,1 (6)	0,189	0,918
Blodtrycksmedicin, % (n)	36,1 (1375)	75,5 (40)	<0,001	<0,001
Nitro, % (n)	2,3 (89)	3,8 (2)	0,357	0,728
Aspirin, % (n)	12,0 (457)	26,4 (14)	0,001	0,148
Antikoagulant, % (n)	0,4 (17)	0,0 (0)	1,000	0,808
Rökning, % (n)	45,2 (1702)	52,8 (28)	0,268	0,560

Tabell 7. Beskrivning av personer med hjärnblödning eller utan stroke under uppföljningstiden. Resultaten anges som procent, medelvärde ± standardavvikelse eller median (interkvartila intervall).

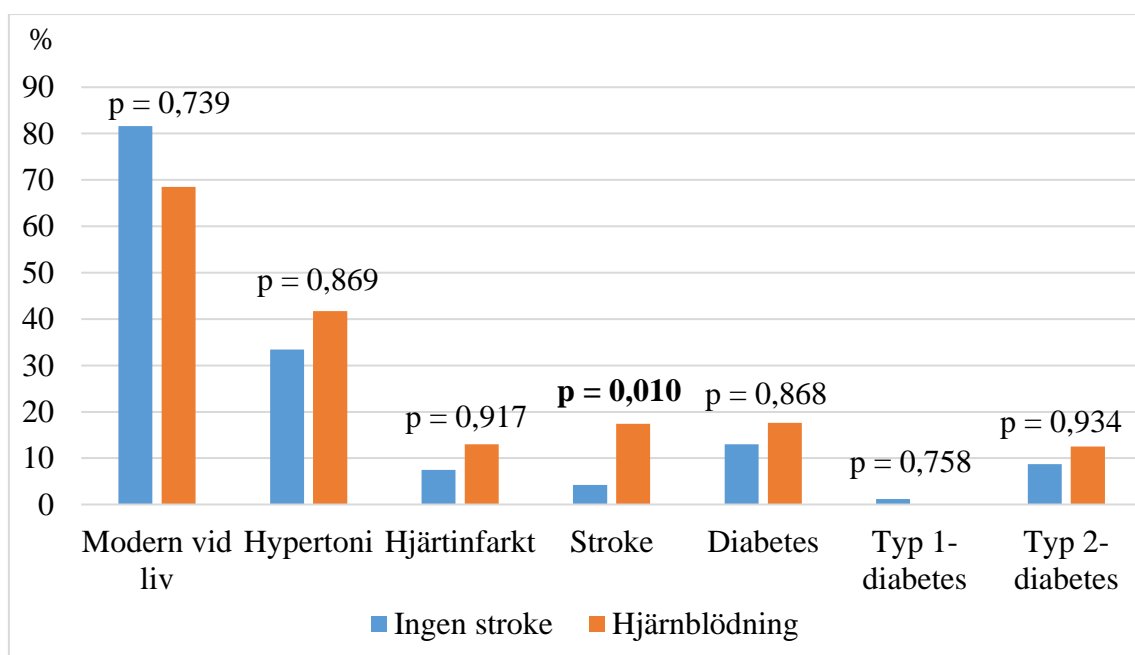
eGFR = estimerad glomerulär filtrationshastighet. * = ålderskorrigerat p-värde.

Vi undersökte skillnader i de familjära riskfaktorerna bland dem som insjuknat i en hjärnblödning och dem som inte insjuknat. Resultatet ses i Tabell 8 och Figurerna 12-14. Moderns dödsålder var signifikant högre för de som insjuknat i en hjärnblödning. Stroke förekom också signifikant oftare hos mödrarna till de som insjuknat i en hjärnblödning.

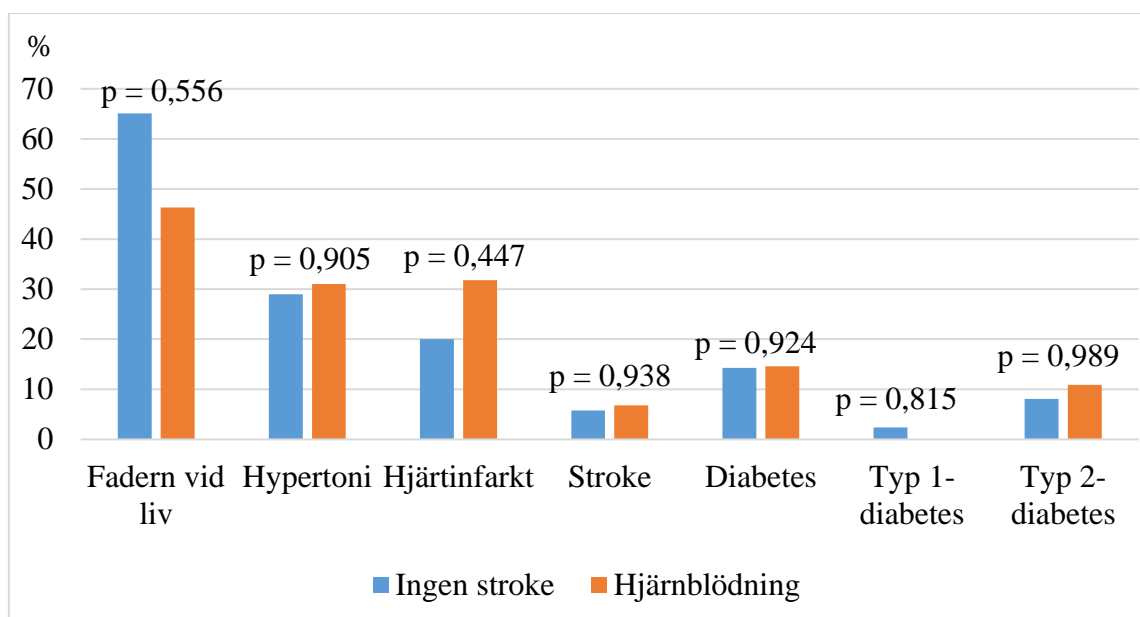
n = 4011	Ingen stroke (n = 3823)	Hjärnblödning (n = 54)	p-värde	p-värde*
Modern				
Ålder (år)	61,0 (53,0 - 70,0)	69,0 (62,8 - 75,5)	<0,001	0,841
Dödsålder (år)	70,0 (59,0 - 78,0)	76,0 (69,0 - 77,0)	0,104	0,040
Fadern				
Ålder (år)	61,0 (54,0 - 69,0)	70,5 (61,0 - 73,8)	<0,001	0,177
Dödsålder (år)	64,0 (54,0 - 73,0)	71,0 (59,0 - 77,0)	0,213	0,306

Tabell 8. Jämförande av ålder och dödsålder bland föräldrarna till de personer med typ 1-diabetes som inte insjuknat i en stroke och de som insjuknat i en hjärnblödning under uppföljningstiden. Resultaten anges som median (interkvartila intervall).

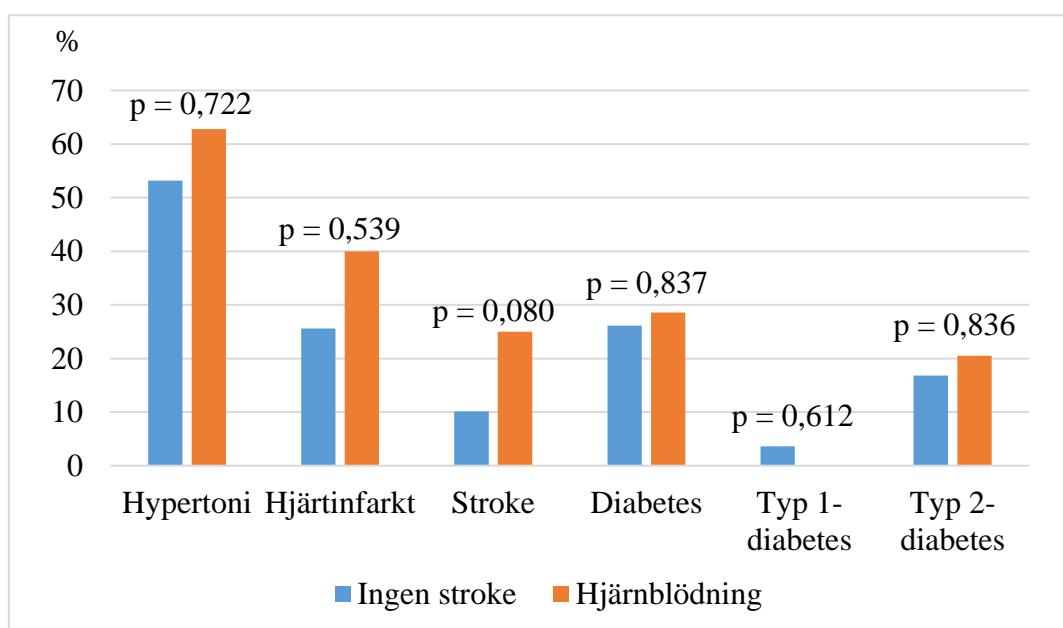
* = ålderskorrigerat p-värde.



Figur 12. Beskrivning av moderns sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en hjärnblödning och de som inte ha gjort det. Resultaten anges som procent, p-värdena är ålderskorrigerade.



Figur 13. Beskrivning av faderns sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en hjärnblödning och de som inte insjuknat. Resultaten anges som procent. P-värdena är ålderskorrigerade.



Figur 14. Beskrivning av föräldrarnas (åtminstone ena har insjuknat) sjukdomshistoria hos de med typ 1-diabetes som insjuknat i en hjärnblödning och de som inte insjuknat i en stroke. Resultaten anges som procent. P-värdena är ålderskorrigerade.

För att undersöka hur föräldrarnas sjukdomshistoria påverkade risken att insjukna i hjärnblödning utförde vi en Cox-regressionsanalys. Vi har justerat modellen för kön, ålder, BMI, diabetesnefropati och laserbehandlad retinopati. Resultatet ses i Tabell 9. Stroke hos modern ökade risken för en person med typ 1-diabetes att insjukna i hjärnblödning 2,86-faldigt. De andra riskfaktorerna hos föräldrarna påverkade inte risken att insjukna i en hjärnblödning.

	Hazardkvot	95 % Konfidensintervall	p-värde
Modern			
Hypertoni	1,14	0,63 - 2,05	0,671
Hjärtinfarkt	1,18	0,49 - 2,83	0,717
Stroke	2,86	1,27 - 6,44	0,011
Diabetes	1,10	0,53 - 2,30	0,799
Typ 1-diabetes	-	-	-
Typ 2-diabetes	1,04	0,43 - 2,50	0,929
Fadern			
Hypertoni	0,99	0,50 - 1,95	0,977
Hjärtinfarkt	1,44	0,74 - 2,82	0,286
Stroke	0,83	0,26 - 2,72	0,762
Diabetes	0,93	0,39 - 2,20	0,865
Typ 1-diabetes	-	-	-
Typ 2-diabetes	1,02	0,36 - 2,85	0,974
Föräldern			
Hypertoni	1,21	0,64 - 2,31	0,560
Hjärtinfarkt	1,32	0,70 - 2,51	0,393
Stroke	1,88	0,92 - 3,86	0,085
Diabetes	0,92	0,48 - 1,75	0,791
Typ 1-diabetes	-	-	-
Typ 2-diabetes	0,84	0,39 - 1,84	0,663

Tabell 9. Undersökning av familjära riskfaktorer för hjärnblödning hos personer med typ 1-diabetes. Modellen är justerad för kön, ålder, BMI, diabetesnefropati och laserbehandlad retinopati.

Föräldern = åtminstone ena föräldern.

7. Diskussion

Målet med denna undersökning var att reda ut om familjära riskfaktorer har en betydelse för insjuknandet i stroke hos personer med typ 1-diabetes. I studien kunde vi påvisa att stroke hos mödrarna hade ett samband med strokerisken. Det var särskilt risken för hjärnblödning som konstaterades vara förhöjd, 2,86-faldig efter att övriga riskfaktorer tagits i beaktande. I analyserna framkom inga övriga signifikanta samband mellan föräldrarnas sjukdomshistoria och strokerisken hos personerna med typ 1-diabetes. En stor del av skillnaderna som först verkade förekomma förklarades av den stora ålderskillnaden grupperna emellan och efter ålderskorrigeringen var skillnaderna inte längre signifikanta. Personerna med typ 1-diabetes som fick stroke var i regel äldre vilket ledde till att deras föräldrar också var förhållandevis äldre vilket gav föräldrarna mer åldersrelaterade sjukdomar. De som insjuknade i stroke var oftare män och hade haft diabetes en längre tid, jämfört med de som inte insjuknade i stroke. Bukfetma, högre blodtryck, sämre kolesterolvärden, nedsatt njurfunktion, sämre sockerbalans och en bakgrund av rökning förekom även oftare för de som insjuknade i stroke. Dessa karaktärsdrag för de med typ 1-diabetes som insjuknat i stroke motsvarar tidigare observationer i FinnDiane-studien (21). Karaktärsdragen för personerna som insjuknade i hjärninfarkt påminde om dem för båda stroke kombinerat, men karaktärsdragen skilde sig lite för de med hjärnblödning jämfört med båda stroke kombinerat. Dessa resultat var också i linje med de tidigare observationerna (21).

Vid jämförelse av de familjära riskfaktorerna för personer med typ 1-diabetes undersöktes först de som insjuknat i någon typ av stroke med de som inte insjuknat i en stroke. Vi fann att stroke oftare förekom hos mödrarna till de som själv insjuknat i stroke. Ett annat fynd var att de som inte insjuknat i stroke oftare hade fadern vid liv. I förekomsten av de andra riskfaktorerna fanns inga skillnader mellan grupperna. I tidigare forskning har man funnit att personer vars föräldrar har haft stroke oftare själv också insjuknar i stroke (30), men detta har inte tidigare undersökts hos personer med typ 1-diabetes. Man har inte tidigare visat att mödrars stroke skulle förekomma märkbart oftare än fädernas (31). Eftersom strokerisken är väldigt beroende av åldern kunde fädernas relativt låga ålder vid bortgång förklara varför många fäder inte hunnit insjukna i en stroke. Vid utförande av Cox-regressionsanalyserna och därmed korrigering för förklarande faktorer framkom

inga signifikanta riskfaktorer för stroke bland föräldrarnas sjukdomshistoria för personerna med typ 1-diabetes.

Till näst jämfördes skilt personer som insjuknat i de två olika typerna av stroke med personer som inte insjuknat i en stroke. Vid jämförande av de som insjuknat i en hjärninfarkt med de som inte insjuknat fann vi liknande fynd som då vi analyserade de båda typerna av stroke tillsammans. De som inte insjuknade i stroke hade signifikant oftare fadern vid liv. Vid undersökning om familjära riskfaktorernas inverkan observerade vi att hjärtinfarkt hos modern visade en tendens att öka risken för personerna med typ 1-diabetes att insjukna i hjärninfarkt, men efter korrigering för övriga riskfaktorer var sambandet inte signifikant. I en tidigare studie har man konstaterat ett samband mellan hjärtinfarkt hos föräldrarna och deras barns insjuknande i stroke (27). I vår studie kunde endast en tendens ses hos mödrarnas hjärtinfarkt, medan inget samband verkade finnas för fädernas hjärtinfarkt. Inga andra av föräldrarnas riskfaktorer stod ut bland grupperna.

För hjärnblödning skilde sig resultaten från hjärninfarkterna gällande de familjära riskfaktorerna. De personer med typ 1-diabetes som hade en mor som insjuknat i stroke, hade en 2,86-faldigt ökad risk att insjukna i en hjärnblödning. I tidigare undersökningar har man funnit varierande resultat, en översiktsartikel som sammanfattat flera olika undersökningar har konstaterat ett samband mellan mödrars stroke och deras döttrars insjuknande i stroke (32). I undersökningen i fråga hade man beaktat både hjärnblödningar och hjärninfarkter. Det fanns dock inga samband mellan mödrarna och deras söners insjuknande. Vi beaktade inte könen skilt i vår undersökning. I vår studie uppstod inga övriga signifikanta samband för föräldrarnas riskfaktorer och insjuknandet i hjärnblödning.

I enlighet med tidigare undersökningars fynd (25) hade vi förväntat oss att hitta ett samband mellan föräldrarnas blodtryck och personernas insjuknande i stroke. I vår studie framkom dock ingen koppling mellan blodtryckssjukdom hos föräldrarna och stroke hos barnen. Detta kunde bero på att vår studie inte är tillräckligt stor för att påvisa svagare samband. Det är även möjligt att den genetiska belastningen för stroke vid typ 1-diabetes är mindre än hos personer utan diabetes. Hos personer med typ 1-diabetes drivs strokerisken till stor del av diabetesrelaterade faktorer så som till exempel njursjukdom som tidigare visats ha ett starkt samband med strokerisken (21).

7.1 Styrkor och svagheter

Denna studie har en del styrkor och svagheter. Ett större material hade gett studien mer statistisk styrka. Speciellt antalet personer i studien som insjuknat i en hjärnblödning var relativt lågt. Dock är vårt material det största gällande typ 1-diabetes i vår vetenskap, som har tillförlitlig information om stroke och dessutom information om föräldrarnas sjukdomshistoria. Tack vare verifieringen av strokepatienterna som vi gjorde kunde vi gallra bort personer som endast hade haft en strokemisstanke men visade sig sedan ha något annat, till exempel migrän eller abducensparens, som kan ha liknande symptom som stroke. Ibland visade sig en strokemisstanke vara en TIA. Vårt samarbete med neurologerna vid HUCS försäkrar en tillförlitlig verifiering av hjärninfarkterna och hjärnblödningarna. Vi kan alltså med säkerhet säga att de med stroke verkligen haft en stroke och att undertyperna av stroke är tillförlitligt klassificerade.

Informationen om föräldrarnas sjukdomshistoria erhöles från ett frågeformulär som personerna med typ 1-diabetes hade fyllt i. Optimalt hade varit att få information om föräldrarna genom att undersöka dem skilt, men det var inte rimligt med ett patientmaterial av denna storlek. Alla deltagare i studien har inte uppgett kompletta uppgifter om sina föräldrars sjukdomshistoria. Om personen inte varit i nära kontakt med sina föräldrar eller om det gått en lång tid sedan föräldrarna gått bort kan det ha orsakat att de inte kom ihåg föräldrarnas sjukdomshistoria korrekt. Speciellt verkade det som att de som angett information om sina föräldrar bättre kom ihåg moderns sjukdomar än faders. En fråga är om sambanden som uppstod endast för mödrarna är faktiska samband eller om de beror på att personerna bättre kom ihåg mödrarnas sjukdomar. Kanske hade liknande samband uppstått för fäderna om informationen om dem varit mer komplett. En svaghet med studien är att sensitiviteten för föräldrarnas, speciellt faderns, stroke var låg (modern/fadern 64/42 %). Detta kunde förklaras till exempel med att föräldrarna haft en TIA-attack som deras barn tolkat som en stroke. Däremot är själva valideringen av informationen en styrka i sig.

Många människor får en stroke helt utan symptom. Dessa asymptomatiska stroke är omöjliga att få med i en studie som denna, eftersom personerna inte själv är medvetna om att de insjuknar i en stroke och aldrig undersöks på sjukhus för det. Någon kan också ha haft en stroke utan att det dykt upp i vårdanmälningssystemet eller annanstans så att vi

skulle ha fått information om det. Detta kunde också ses som en svaghet i vår undersökning.

Vi har undersökt riskfaktorer endast hos föräldrarna. En del forskning visar att syskonens sjukdomshistoria kunde ha till och med ännu större betydelse för insjuknandet i hjärninfarkt (33). Det vore intressant att undersöka om samband skulle uppstå för personerna i vår studie och deras syskons riskfaktorer.

7.2 Slutsatser

Vi kunde konstatera i studien att stroke hos mödrarna ökade risken för stroke, speciellt hjärnblödning, hos personer med typ 1-diabetes. I övrigt observerades inga signifikanta samband mellan insjuknande i stroke hos personer med typ 1-diabetes och deras föräldrars riskfaktorer. Det verkar på basis av denna undersökning som att inte andra familjära riskfaktorer förutom stroke (speciellt hos modern) skulle ha samband med risken för insjuknandet i stroke hos personer med typ 1-diabetes.

7.3 Min insats

Studien planerades tillsammans med handledaren. Undertecknad har självständigt bekantat mig med litteraturen och författat litteraturöversikten samt den övriga avhandlingen. De statistiska analyserna utfördes av undertecknad med stöd av handledaren. Tabellerna och figurerna är framställda av undertecknad.

Källhänvisning

- (1) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90.
- (2) Sundquist K, Li X. Type 1 diabetes as a risk factor for stroke in men and women aged 15-49: a nationwide study from Sweden. *Diabet Med* 2006 Nov;23(11):1261-1267.
- (3) THL k. Diabeteksen yleisyys. 2015; Available at: <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/diabetes/diabeteksen-yleisyys>. Accessed 06/13, 2019.
- (4) Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013 Jul 24;310(4):427-428.
- (5) Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Jun 10;328(23):1676-1685.
- (6) Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2019 May;42(5):883-890.
- (7) King RJ, Grant PJ. Diabetes and cardiovascular disease: pathophysiology of a life-threatening epidemic. *Herz* 2016 May;41(3):184-192.
- (8) Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997 Nov;46(11):1829-1839.
- (9) Hietala K, Forsblom C, Summanen P, Groop PH, FinnDiane Study Group. Heritability of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008 Aug;57(8):2176-2180.
- (10) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30;329(14):977-986.
- (11) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22;353(25):2643-2653.
- (12) Hagg-Holmberg S, Thorn LM, Forsblom CM, Gordin D, Elonen N, Harjutsalo V, et al. Prognosis and Its Predictors After Incident Stroke in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2017 Oct;40(10):1394-1400.
- (13) Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013 Jul;44(7):2064-2089.

- (14) THL k. Tapausmäärät, Aivohalvaukset I60-I64 (ei I63.6);Kaikki kohtaukset . 2017; Available at: https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/cvdr/first/fact_str_027. Accessed 10/2, 2018.
- (15) Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006 Apr;29(4):798-804.
- (16) Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007 Jul;30(7):1730-1735.
- (17) Secrest AM, Prince CT, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Predictors of and survival after incident stroke in type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2013 Jan;10(1):3-10.
- (18) Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, Haapaniemi E, Forsblom C, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology* 2011 May 24;76(21):1831-1837.
- (19) Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemela M, Broda G, et al. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke* 2009 Jul;40(7):2319-2326.
- (20) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2016 May;65(5):1370-1379.
- (21) Hagg S, Thorn LM, Forsblom CM, Gordin D, Saraheimo M, Tolonen N, et al. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes mellitus. *Stroke* 2014 Sep;45(9):2558-2562.
- (22) Tan RY, Markus HS. Monogenic causes of stroke: now and the future. *J Neurol* 2015 Dec;262(12):2601-2616.
- (23) Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000 Sep;123 (Pt 9)(Pt 9):1784-1812.
- (24) Falcone GJ, Malik R, Dichgans M, Rosand J. Current concepts and clinical applications of stroke genetics. *Lancet Neurol* 2014 Apr;13(4):405-418.
- (25) Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, Hori Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Familial aggregation and coaggregation of history of hypertension and stroke. *J Hum Hypertens* 2005 Feb;19(2):119-125.
- (26) Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation* 2010 Mar 23;121(11):1304-1312.

- (27) Jood K, Ladenvall C, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Family history in ischemic stroke before 70 years of age: the Sahlgrenska Academy Study on Ischemic Stroke. *Stroke* 2005 Jul;36(7):1383-1387.
- (28) Polychronopoulos P, Gioldasis G, Ellul J, Metallinos IC, Lekka NP, Paschalis C, et al. Family history of stroke in stroke types and subtypes. *J Neurol Sci* 2002 Mar 30;195(2):117-122.
- (29) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009 May 5;150(9):604-612.
- (30) Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation* 2010 Mar 23;121(11):1304-1312.
- (31) Yu S, Su Z, Miao J, Yu Y, Zhang S, Wu J, et al. Different Types of Family History of Stroke and Stroke Risk: Results Based on 655,552 Individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019 Mar;28(3):587-594.
- (32) Touze E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2008 Jan;39(1):16-23.
- (33) Choi JC, Lee JS, Kang SY, Kang JH, Bae JM. Family history and risk for ischemic stroke: sibling history is more strongly correlated with the disease than parental history. *J Neurol Sci* 2009 Sep 15;284(1-2):29-32.

OM ER KÄNNEDOM OM ERA SLÄKTINGARS HÄLSOTILLSTÅND ÄR BRISTFÄLLIG REKOMMENDERAR VI ATT NI KONTAKTAR DEM

17. MOR (BIOLOGISKA)		Fullständigt namn/flicknamn _____ Födelseid (dag/mån/år) _____			
Är er mor vid liv?	JA NEJ	VET INTE	När dog hon (år)? Var dog hon (ort)?	Dödsorsak? _____	
Har/hade er mor:					
Blodtrycksmedicinering?	JA	NEJ	VET INTE	Sen när? Ifall ni inte känner till exakt ålder, var hon (ringa in) _____ (ålder) under 50 år över 50 år	
Hjärtinfarkt?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder) under 60 år över 60 år	
Hjärnblödning/hjärnpropp/slag?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder) under 60 år över 60 år	
Kolesterolmedicinering?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder)	
Njursjukdom?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder)	
Diabetes?	JA	NEJ	VET INTE	under 30 år 30-60 år över 60 år	
Ifall hon har/hade diabetes behandlas/behandlades det med		INSULIN	TABLETTER	UTAN MEDICINER	VET INTE
18. FAR (BIOLOGISKA)		Fullständigt namn _____ Födelseid (dag/mån/år) _____			
Är er far vid liv?	JA NEJ	VET INTE	När dog han (år)? Var dog han (ort)?	Dödsorsak? _____	
Har/hade er far:					
Blodtrycksmedicinering?	JA	NEJ	VET INTE	Sen när? Ifall ni inte känner till exakt ålder, var han (ringa in) _____ (ålder) under 50 v över 50 v	
Hjärtinfarkt?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder) under 50 v över 50 v	
Hjärnblödning/hjärnpropp/slag?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder) under 60 v över 60 v	
Kolesterolmedicinering?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder)	
Njursjukdom?	JA	NEJ	VET INTE	_____ (ålder)	
Diabetes?	JA	NEJ	VET INTE	under 30 v 30-60 v över 60 v	
Ifall han har/hade diabetes behandlas/behandlades det med		INSULIN	TABLETTER	UTAN MEDICINER	VET INTE